泌尿紀要25巻9号
1979年9月

前立腺癌に対する Estramustine Phosphate (Estracyt®) の使用経験

長崎大学医学部泌尿器科学教室（主任：近藤　厚教授）
足立望太郎・中野　信吾
斉藤　　泰・近藤　　厚
長崎市立市民病院泌尿器科
天本　太平・計屋　紘信
佐世保市立総合病院泌尿器科
徳永　　毅・居原　　健
十善会病院泌尿器科
草場　泰之

THERAPEUTIC EXPERIENCE WITH ESTRAMUSTINE PHOSPHATE (ESTRACYT®) FOR PATIENTS WITH PROSTATIC CARCINOMA

Botaro ADACHI, Shingo NAKANO, Yutaka SAITO and Atsushi KONDO
From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan (Director: Prof. A. Kondo)
Taihei AMAMOTO and Hironobu HAKARIYA
From the Department of Urology, Nagasaki City Hospital
Tsuyoshi TOKUNAGA and Ken IHARA
From the Department of Urology, Sasebo City Hospital
Yasuyuki KUSABA
From the Department of Urology, Juzenkai Hospital

Estramustine phosphate (Estracyt) was administered to 15 patients with prostatic carcinoma and its therapeutic effects were followed.

1. We were able to evaluate 10 patients, in primary treatment for 11 patients. Good clinical response was obtained in these 10 patients.

2. Good clinical response was obtained in one of 4 patients having resistance to hormone therapy.

3. Gynecomastia and gastro-intestinal symptom were observed frequently and hepatotoxicity, anemia, thrombocytopenia and massive edema were observed in one case respectively.

緒　　言

前立腺癌の治療は，そのホルモン依存性により，抗男性ホルモン療法が Huggins (1939)[1] 以来世界に普及し，そのすぐれた成果が収められてきた．しかし副作用として estrogen 療法によって心血管系の障害が起ることも指摘され，また，抗男性ホルモン療法にも限界があることが指摘されている．このホルモン抵抗症例に対して放射線療法，化学療法などが行なわれている．

estramustine phosphate (Estracyt) は estradiol と nitrogen mustard との結合体であり，estrogen 作用と cytotoxic な作用を同時に期待される薬剤である．

われわれは今回，本剤を未治療ならびにホルモン抵抗性のある前立腺癌患者に対して使用する機会を得たので報告する．

対象ならびに方法

対象は長崎大学病院泌尿器科およびその関連病院に入院した前立腺癌患者15例で，そのうち初回治療のもの(第Ⅰ群)と抗男性ホルモン療法に抵抗性を示したも

(の第II群) に分けると，I群 11 例，II群4例であった．転移(−)症例はすべて stage C であり I 群に8例，II群に1例の合計9例，転移(+)の Stage Dの症例は I 群に3例，II群に3例の合計6例であった．前立腺生検組織像はII群の1例が未分化癌であったほかはすべて腺癌であり，未分化型腺癌5例，中〜高度分化型腺癌9例であった．

Estracyt の投与は転移(−)症例は1日4錠，転移(+)症例は1日6錠を原則としたが，症例により全身状態，副作用などを考慮し最初から量を増減したり，途中で減量した症例もある．

効果判定法

志田ら (1978)[2] の前立腺癌における抗癌剤の臨床効果判定基準に準じて判定した．すなわち転移(−)症例と転移(+)症例に分け，前者では原発巣に重きをおいて，後者では転移巣に重きをおいてその評価得点による判定を行なった．なお，治療前後を通して異常のなかった項目は除外して算定した．

判定時期は本剤投与後3カ月目に基準をおいて行なったが，効果が得られないためあるいは副作用のために中止した症例は中止した時点で判定した．

結　　果

転移(−)症例と転移(+)症例の概要は Table 1〜3 に示したとおりである．

転移(−)症例では原発巣に対する効果は1例を除いて他の8例はすべて効果があり，1例は副作用が強く9日間で投薬を中止した症例であり，効果判定の時期としては早すぎるので判定からは除外した．また，自覚症状に対してもこの除外した1例を除いて全例に効果がみられた．

転移(+)症例では，肺転移のあったものは1例であ

Table 1. 転移 (−) 症例の総合効果判定

症例 No.	群	年令	進行度	組織像	投与量/日	投与期間	原発巣 大きさ	原発巣 硬さ	尿道造影	自覚症状 排尿困難	自覚症状 夜間頻尿	自覚症状 残尿	評価得点	効果	副作用	その他
1	I	73	C	腺癌	6T	3M	16/25	25/25	10/10	10/10	3/5	⋈	64/75	著効	乳房腫脹	
2	〃	78	〃	未分化腺癌	4T	〃	8/25	16/25	6/10	6/10	3/5	5/5	44/80	有効	〃 〃	
3	〃	66	〃	腺癌	〃	1M	8/25	0/25	3/10	10/10	3/5	⋈	24/75	やや有効	〃 〃 食欲不振	合併症のため1Mで中止
4	〃	79	〃	〃	〃	3M	15/25	25/25	3/10	10/10	3/5	5/5	62/80	有効	乳房腫脹	
5	〃	78	〃	〃	〃	5M	8/25	8/25	3/10	6/10	3/5	5/5	33/80	やや有効	〃 〃	
6	〃	64	〃	〃	〃	3M	8/25	16/25	0/10	6/10	1/5	3/5	34/80	〃 〃	〃 〃	1M目に除睾術
7	〃	69	〃	〃	〃	9D	0/25	0/25	—	0/10	—	5/5	5/65	判定不能	消化器症状著明	副作用のため中止
8	〃	74	〃	〃	〃	1M	8/25	8/25	—	6/10	3/5	3/5	28/70	やや有効	なし	
9	II	80	〃	未分化腺癌	6T	4M	16/25	16/25	—	10/10	1/5	5/5	48/70	有効	なし	

⋈：治療前後を通して異常のないもの
—：治療前あるいは判定時期に検索がなされなかったもの

Table 2　転移 (+) 症例の総合効果判定

症例 No.	群	年令	進行度	組織像	投与量/日	投与期間	転移巣 肺転移	転移巣 骨転移	原発巣 大きさ	原発巣 硬さ	尿道造影	フォスファターゼ 酸フォス	フォスファターゼ アルフォス	血液所見	赤沈	自覚症状 疼痛	自覚症状 排尿困難	全身状態	評価得点	効果	副作用	その他
1	I	64	D	未分化腺癌	4T	34D	⋈	0/5	3/5	3/5	0/5	⋈	⋈	⋈	3/5	⋈	⋈	⋈	9/25	やや有効	肝障害 乳房腫脹	肝障害のため中止
2	〃	67	〃	〃	6T 4T	5D 7M	15/15	0/5	3/5	5/5	0/5	15/15	5/5	3/5	—	5/5	⋈	10/10	61/75	著効	食欲不振 乳房腫脹	
3	〃	64	〃	〃	6T	3.5M	⋈	0/5	3/5	3/5	0/5	15/15	5/5	⋈	1/5	5/5	3/5	6/10	41/65	有効	著明な浮腫 乳房腫脹 血球数減少	体重6kg増加、フロセミド併用
4	II	80	〃	未分化癌	6T	1M	⋈	0/5	0/5	0/5	0/5	0/15	0/5	0/5	—	⋈	0/5	0/10	0/60	無効	食欲不振 貧血の増強	1Mで中止
5	〃	72	〃	腺癌	6T	40D	⋈	0/5	⋈	⋈	—	0/15	0/5	0/5	—	0/5	0/5	0/10	0/50	無効	食欲不振	経口摂取不能になり中止
6	〃	65	〃	〃	6T	12M	⋈	0/5	⋈	⋈	—	⋈	⋈	⋈	—	1/5	0/5	0/10	1/25	〃	〃	

⋈，—：Table 1 と同じ

るが本症例は3カ月目にはX線上全く肺転移は消失していた．しかし骨転移に対しては全例に効果がみられなかった．また，原発巣に対してはI群では全例に効果がみられたがII群では効果がみられなかった．血清フォスファターゼについても同様にI群では効果がみられたのに対してII群ではその効果がみられなかった．自覚症状に対してもI群では効果がみられたがII群では効果がみられなかった．転移(＋)症例6例の有効率は50%であった．

また，I群，II群別の有効率はI群では100%，II群では25%であった．

Table 3. 総合評価

	I群			II群		
	転移(−)	転移(+)	計	転移(−)	転移(+)	計
著効	1	1	2	0	0	0
有効	2	1	3	1	0	1
やや有効	4	1	5	0	0	0
無効	0	0	0	0	3	3
判定不能	1	0	1	0	0	0
計	8	3	11	1	3	4

つぎに副作用についてみるとTable 4に示すように

Table 4. 副作用

	I群	II群	計
乳房腫脹	6	3	9
消化器症状	2	4	6
貧血の増強	0	1	1
栓球数減少	0	1	1
肝障害	0	1	1
浮腫	0	1	1

全く副作用をみなかったものは2例のみであり，副作用としては乳房に関するものが多く9例に，また消化器症状がこれについで多く，そのために中止せざるをえなかったものは1例であり他の症例はほとんど一過性の食欲不振であり胃薬の併用あるいは減量することにより正常に復している．その他貧血の軽度増強，栓球数の減少，肝障害，浮腫が各1例にみられたが，肝機能障害例は本剤投与後1カ月目にGOT 94, GPT 180と上昇し，休薬により2週間後にはGOT 30, GPT 26と正常域に復したため再投与を試みたが，その3日後にはGOT 69, GPT 40と再び上昇傾向にあったため投薬を中止したところその後1週間後にはGOT 23, GPT 23と正常化した．本症例は再投与によりトランスアミナーゼの再上昇を確認し，本剤と因果関係ありと判断した．また，1例に著明な浮腫をみとめフロセミドを併用し浮腫は軽減したが，3カ月目には6 kgの体重増加状態にあった．しかし心電図，血圧などの変化はみられなかった．

考　　察

estramustine phosphate (Estracyte) は estradiol phosphate と nitrogen mustard との結合体であり，その estradiol 部分が estrogen 作用を nitrogen mustard 部分が cytotoxic な効果を示し，その共同作用を目的としたものであるが，本剤の特徴としては前立腺癌に対して初回治療はもちろん，抗男性ホルモン療法に抵抗性のある症例に対しても有用であろうと考えられる．

Estracyte の治療効果についての報告をみると，Nilsson and Jonsson (1976)[3]は38例に初回治療として本剤を使用し，うち36例に他覚的改善をみ，そのうち肺転移の3例，軟部組織転移の10例，骨転移の3例に改善をみたといい，酸性フォスファターゼに対しては上昇していた27例中25例に改善をみたと報告している．また，Mittelman (1976)[4]は50例のStage Dで全例ホルモン抵抗性の患者に本剤を使用し，判定可能な44例中8例(19%)に他覚的改善が，44例中15例(36%)に自覚的な改善がみられたと報告している．Fossa and Miller (1976)[5]は17例に本剤を使用し，6例(35%)に他覚的改善がみられ，そのうちの1例は未治療患者であり，既往治療のある16例中5例に他覚的改善をみ，また，自覚的改善は17例中8例にみられたという．片山ら(1978)[5]は未治療症例13例に本剤は全例有効であり，ホルモン抵抗性を示す10例中3例(30%)に有効であったと報告している．これらの報告例をみると初回治療症例に対しては有効率が高く，ホルモン抵抗性を示す症例に対しては有効率は低いようである．われわれの症例もI群では全例に効果がみられたのに対し，ホルモン抵抗性を示した4例のうち1例にしか効果がみられなかったのも諸家の報告と同様である．

初回治療群はEstracyteに限らず抗男性ホルモン療法によく反応するものであるが，Estracyteの特徴として挙げられているnitrogen mustard部分のcytotoxicな効果がはたして得られているのであろうか．われわれの症例のうち著効を示した1例の治療前後の前立腺生検組織像について検討してみると，治療前の組織像は腫瘍細胞はhyperchromatic nucleusを有する大小不同の細胞よりなり，腺腔を形成するような傾向を示さず，massiveに増殖している所見を呈していたが，治療3カ月目の生検像は，hyperchromatic nucleusを有する細胞は散見される程度であり，一部はnecrosisに陥り，間質の線維組織が浮腫状になってい

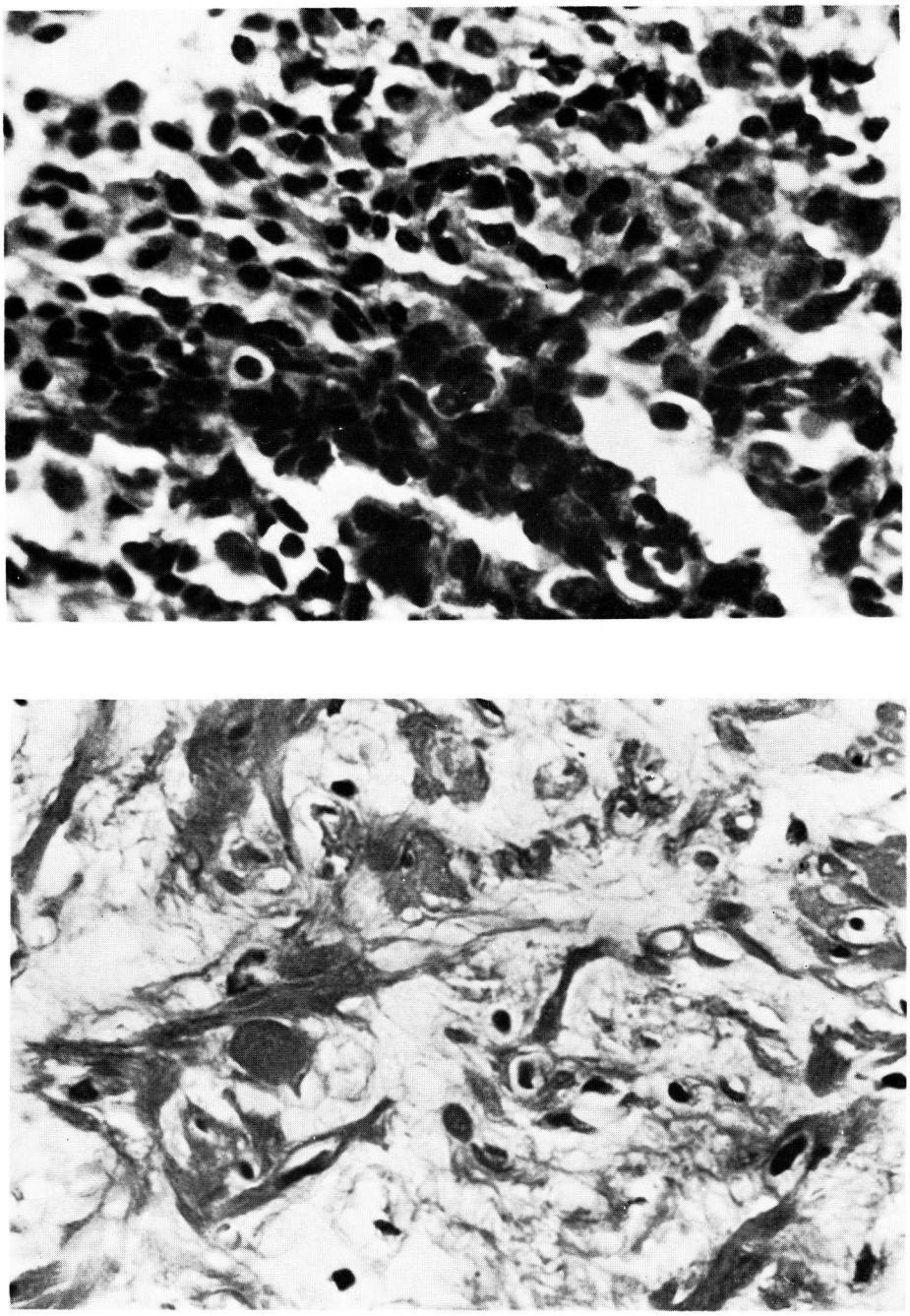

Fig. 1. 前立腺生検組織像 (H. E. × 400) 治療前（上），治療後（下）

るのがみられる．本剤は estrogen 作用のみならず cytotoxic な効果も有するものと思われる (Fig. 1).

つぎに本剤の副作用については，Nilsson ら[3]は123例中消化器障害8例，栓球数減少2例，肝機能障害，thrombophlebitis, urticaria 各1例と少なかったといい，Mittelman[4] は44例中消化器障害が約半数に，女性化乳房2例，肝機能障害が1例にみられたと報告している．また，von Hoff (1977)[7] は文献的に本剤投与によりみられた副作用について述べており，本剤を静脈内投与を行なうと注射部位の thrombophlebitisが高率に起り，また，20～25 mg/kg/day 以上の経口投与では悪心，嘔吐が起り，下痢もときにみられると言う，その他会陰部の paresthesia も数例報告され，乳房の変化，肝障害，urticariaなども挙げられており，水・電解質の貯留も起るという．しかし，本剤による骨髄抑制はほとんどみられないと言う．われわれの症例も乳房に関するものが多く，ついで食思不振，嘔気などの消化器障害がみられたがこの消化器障害は1例を除いては一過性であった．肝障害，浮腫，栓球数の減少した症例は投薬終了あるいは中止後に正常に復した．貧血の軽度増強した症例は，投与前に Hb 12.4 g/dl であったものが，投薬後1カ月目に Hb 10.7 g/dl となったが，本症例は効果が得られないために1カ月で投薬を中止した．その後の貧血の状態は不変であった．また，本剤を12カ月間にわたる長期投与した症例は局所ならびに転移巣の悪化などをきたすことはなかったが，著明な改善も得られなかった．しかし，長期投与にもかかわらず副作用については，一過性の食欲不振をみた他は何ら異常をみなかった．

われわれの成績と諸家の報告をみると，本剤は未治療症例に対しては満足すべき効果が得られるが，本剤の特徴としてのホルモン抵抗性を示す症例に対してはある程度の効果がみられるものの充分に満足できるものではないようである．

結　　語

estramustine phosphate (Estracyte) を前立腺癌患者15例に対して経口投与し，つぎのような成績を得た．

1．未治療群（I群）11例に対して，効果判定のできた10例中全10例に有効であった．

2．既往治療群（II群）4例に対しては，1例 (25%)に有効であった．

3．副作用として女性化乳房が9例と多く，消化器障害が6例とこれにつぎ，その他肝障害，貧血の増強，栓球数の減少，浮腫が各1例にみられた．

本治験に使用した Estracyte は日本新薬株式会社より提供を受けた．

文　　献

1) Huggins, C.: J. Exper. Med., **70**: 543, 1939.
2) 志田圭三・ほか：西日泌尿，**40**: 869, 1978.
3) Nilsson, T. and Jonsson, G.: J. Urol., **115**: 168, 1976.
4) Mittelman, A. et al.: J. Urol., **115**: 409, 1976.
5) Fossa, S. D. and Miller, A.: J. Urol., **115**: 406, 1976.
6) 片山　喬・ほか：泌尿紀要 **24**: 879, 1978.
7) von Hoff, D. D. et al.: J. Urol., **117**: 464, 1977.

(1979年5月21日迅速掲載受付)